

Мартынюк Т.В., Дадачева З.Х., Парамонов В.М., Архипова О.А., Наконечников С.Н., Чазова И.Е.

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРА ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ ТИПА 5 СИЛДЕНАФИЛА У БОЛЬНЫХ С ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

*Отдел гипертонии НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова
ФГБУ РКНПК Минздрава РФ,
г. Москва, Россия*

Martyniuk T.V., Dadacheva Z.H., Paramonov V.M., Arkhipova O.A., Nakonechnikov S.N., Chazova I.Ye.

APPLICATION OF PHOSPHODIESTERASE TYPE 5 INHIBITORS SILDENAFIL IN PATIENTS WITH PULMONARY HYPERTENSION

*Russian Cardiology Research and Production Complex the Ministry of Health,
Scientific research institute of a cardiology of A.L. Myasnikov,
Department of a hypertension,
Moscow, Russia*

РЕЗЮМЕ

Дисфункция эндотелия с нарушением баланса между вазодилатирующими и вазоконстрикторными веществами и активацией системы свертывания крови является важным звеном патогенеза легочной гипертензии (ЛГ) различной этиологии. Как показано в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) у больных ЛАГ ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (ИФДЭ5) улучшают функциональные возможности, показатели легочной гемодинамики, уменьшают выраженность ремоделирования легочных сосудов. Силденафил – единственный представитель ИФДЭ5, одобренный для лечения больных ЛГ в нашей стране. Механизм действия связан с нарушением деградации цГМФ вследствие ингибирования фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЭ-5), что приводит к вазодилатирующему эффекту за счет расслабления гладкомышечных клеток легочных сосудов и активации калиевых каналов, а также антипролиферативному эффекту за счет активации цГМФ-зависимых киназ. В неконтролируемых клинических исследованиях показана эффективность силденафила при идиопатической ЛГ, ЛАГ вследствие системных заболеваний соединительной ткани, врожденных пороков сердца, при ТЭЛА. При назначении доз 25-75 мг 2-3 раза в сутки у больных улучшалась легочная гемодинамика, толерантность к физическим нагрузкам. В РКИ SUPER-1 у 278 больных ЛАГ, получавших силденафила цитрат в дозах 20, 40, 80 мг 3 раза в сутки, отмечалось улучшение клинической симптоматики, гемодинамики, толерантности к физическим нагрузкам. Одобренная доза составляет 20 мг 3 раза в сутки, однако в клинической практике часто требуется повышение дозы до 40-80 мг 3 раза в сутки. В РКИ SUPER-2 показан долгосрочный эффект при применении дозы 80 мг 3 раза в сутки. В исследовании PACES изучалась эффективность силденафила в сочетании с внутривенным эпопростенолом.

Ключевые слова: легочная гипертензия, легочная артериальная гипертензия, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, оксид азота, цГМФ, ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5, силденафил.

SUMMARY

The key component of the pathogenesis of pulmonary hypertension (PH) is endothelial dysfunction with imbalance between vasodilators and vasoconstrictors and activation of the blood coagulation system. Randomized trials showed a beneficial effect of phosphodiesterase type 5 (PDE-5) inhibitors on vascular remodelling and vasodilatation in pulmonary arterial hypertension (PAH). Sildenafil is the only PDE-5 inhibitor that is officially approved by Pharmacological Committee in our country. PDE-5 inhibitors by blocking the breakdown of cyclic guanosine monophosphate (cGMP) resulted in prolongation of the action of vasoactive mediators including nitric oxide (NO) that cause vasodilation and antiproliferation in the lung.

Sildenafil demonstrated the efficacy in uncontrolled clinical studies in pts with idiopathic pulmonary hypertension, PAH due to systemic connective tissue disease, congenital heart defects, with pulmonary embolism. 25-75mg at doses 2-3 times a day in patients with improved pulmonary hemodynamics, exercise tolerance.

Basis for the authorization of this drug in the setting of PAH was a large randomized, placebo-controlled trial in which different doses of sildenafil were assessed in 278 patients presenting with idiopathic PAH, PAH related to connective tissue disease or congenital systemic to pulmonary shunts surgically corrected. After three months of treatment significant hemodynamic and functional class improvements were noted in every sildenafil group as compared to placebo.

An approved dose is 20 mg three times a day, but in clinical practice often higher doses of 40-80 mg to 3 times per day are in need. Stable long-term efficacy of Sildenafil was observed with the dose of 80 mg 3 times a day in SUPER-2 trial. PACES trial demonstrated the efficacy of sildenafil in combination with intravenous epoprostenol.

Key words: pulmonary hypertension, pulmonary arterial hypertension, nitric oxide, cyclic guanosine monophosphate, PDE-5 inhibitors, sildenafil.

Сведения об авторах:

Мартынюк Тамила Витальевна	д.м.н., руководитель лаборатории лёгочной гипертензии ИККим. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, тел.: 8-495-414-64-50
Дадачева Заира Хаджимурадовна	аспирант отдела гипертензии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, тел.: 8-495-414-60-03
Парамонов Виталий Михайлович	аспирант отдела гипертензии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, тел.: 8-495-414-60-03
Архипова Ольга Александровна	младший научный сотрудник отдела гипертензии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, тел.: 8-495-414-61-86
Наконечников Сергей Николаевич	д.м.н., профессор, ученый секретарь ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, тел.: 8-495-414-61-18
Чазова Ирина Евгеньевна	член-корр. РАН, профессор, директор ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ, руководитель отдела гипертензии, тел.: 8-495-414-63-05
Ответственный за связь с редакцией: Мартынюк Тамила Витальевна	121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15 а, ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, отдел гипертензии ИКК им. А.Л. Мясникова e-mail: trukhiniv@mail.ru

Дисфункция эндотелия с нарушением баланса между вазодилатирующими и вазоконстрикторными веществами и активацией системы свертывания крови является важным звеном патогенеза легочной гипертензии (ЛГ) различной этиологии. Эндотелий модулирует тонус легочных сосудов, определяет клеточную пролиферацию и дифференцировку клеток, обеспечивает продукцию факторов роста, цитокинов, биологически активных веществ, которые, взаимодействуя со специфическими мембранными рецепторами, запускают каскад внутриклеточных сигналов, приводящих к активации или подавлению различных генов [1,2]. Независимо от вида агента, повреждающего эндотелий, при ЛГ возникают вазоконстрикция, ремоделирование и нарушение эластичности легочных сосудов, а также тромбоз in situ [2].

Среди множества вазоактивных веществ важную роль играет эндогенный оксид азота (NO). Он оказывает многогранное действие на сосудистый тонус, активность тромбоцитов и лейкоцитов, пролиферацию гладкомышечных клеток и фибробластов, а также иммунный и воспалительный ответ [3,4].

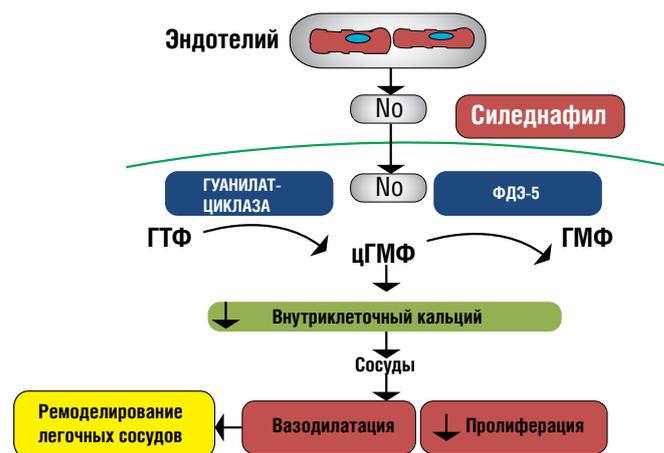
Результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований, проведенных в области ЛГ за последние годы, позволяют рассматривать ИФДЭ5 в качестве важнейшего подхода к патогенетической терапии с точки зрения кратковременной и долгосрочной эффективности. Они улучшают показатели легочной гемодинамики, уменьшают выраженность ремоделирования легочных сосудов, улучшают функциональные возможности больных [1,2,5].

В 2005 г. для лечения больных ЛАГ Администрацией по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств (FDA) был одобрен первый препарат из этого группы – силденафил в дозе 20 мг x 3 раза в сутки с целью улучшения переносимости физических нагрузок. В 2009 г. в Европе для лечения этой категории пациентов одобрен второй представитель этого класса – тадалафил в суточной дозе 20–40 мг в сутки. В нашей стране единственным ИФДЭ5 для лечения больных ЛАГ, одобренным Фармкомитетом РФ, с 2011 г. является сил-

денафила цитрат (Ревацио®, Пфайзер, США) [1].

Силденафил как селективный ИФДЭ5 воздействуют на NO-зависимый путь вазодилатации легочных сосудов путем ингибирования цГМФ-зависимой фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЭ-5). Повышение внутриклеточного содержания цГМФ второго мессенджера эндогенного NO вызывает вазодилатацию легочных сосудов вследствие расслабления гладкомышечных клеток и подавляет их пролиферацию благодаря активации цГМФ-зависимых пептидных киназ и калиевых каналов (рис. 1) [5–7].

Рисунок 1. NO в регуляции сосудистого тонуса и механизм действия силденафила



Продукция цГМФ осуществляется под действием оксида азота, который стимулирует растворимую гуанилатциклазу, или под влиянием натрийуретических пептидов (предсердного и мозгового), активирующих этот фермент через натрийуретические рецепторы. Фосфодиэстеразы (ФДЭ) – это семейство ферментов, осуществляющих инактивацию циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и цГМФ вторых мессенджеров простаглицлина и NO [6]. Изоферменты ФДЭ представлены в органах и тканях различным образом. Так,

ФДЭ-5 локализуется, главным образом, в легких. Этот изофермент вызывает селективную деградацию цГМФ, превращая его в неактивную форму. В легочных сосудах активность ФДЭ-5 крайне высока, что подтверждается данными как экспериментальных, так и клинических исследований. Ингибирование ФДЭ типа 5 оказывает вазодилатирующий эффект, уменьшает синтез ДНК и пролиферацию гладкомышечных клеток, влияет на процессы апоптоза клеток, что свидетельствует о его влиянии на регресс процессов ремоделирования легочных сосудов. Таким образом, цГМФ рассматривается как своеобразная молекула-мишень при ЛАГ.

ОСНОВНЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ СИЛДЕНАФИЛА:

- Вазодилатирующий эффект реализуется за счет расслабления гладкомышечных клеток легочных сосудов и открытия калиевых каналов под действием цГМФ.

- Антипролиферативный эффект обеспечивается благодаря активации цГМФ-зависимых пептидных киназ.

Три ИФДЭ5, одобренные для лечения эректильной дисфункции, – силденафил, тадалафил и вardenafil способны вызывать дилатацию легочных сосудов с достижением максимального эффекта через 60, 75-90 и 40-45 минут, соответственно [2]. Силденафила цитрат, исследуемый на протяжении десятилетия, является наиболее изученным представителем этого класса лекарственных препаратов [1,2].

In vitro его активность по отношению к ФДЭ-5 превосходит таковую по сравнению с другими известными изоформами фермента (в 10 раз – ФДЭ-6, более чем в 80 раз – ФДЭ-1, более чем в 700 раз – ФДЭ-2, ФДЭ-4, ФДЭ-7, ФДЭ-11). Силденафил примерно в 4000 раз более активен по отношению к ФДЭ-5, чем ФДЭ-3 – цАМФ-специфической фосфодиэстеразы, участвующей в сокращении миокарда (таблица 1) [7].

В рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) препарат изучался у пациентов с ИЛГ, ЛАГ, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани (СЗСТ) (30%), ЛАГ, развившейся после хирургического лечения врожденных пороков сердца (ВПС) – системно-легочных шунтов (7%). Первые работы по применению силденафила проводились в рамках неконтролируемых клинических исследований при ИЛГ, ЛАГ, ассоциированной с СЗСТ, ВПС, а также при хронической тромбоэмболической ЛГ (ХТЭЛГ). Препарат назначался в разовых дозах 25-75 мг 2-3 раза в сутки и вызывал улучшение гемодинамики и толерантности к физическим нагрузкам [6,8-10]. РКИ, посвященные изучению эффективности силденафила при ЛАГ, представлены в таблице 2.

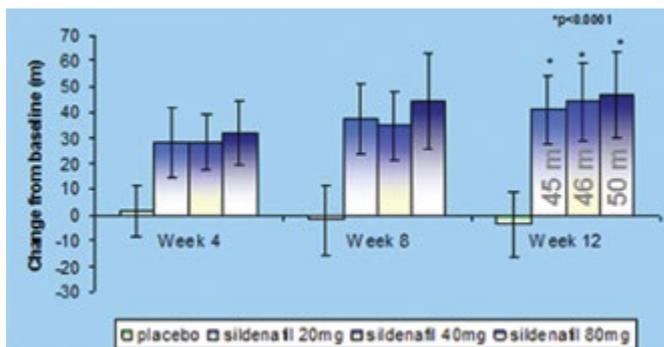
РКИ SUPER-1 и SUPER-2, которые внесли особый вклад в формирование доказательной базы, необходимой для официального одобрения препарата при этой патологии (таблица 3).

В РКИ SUPER-1 (Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension) по оценке эффективности и безопасности терапии силденафилом в течение 12 недель было включено 278 больных с ИЛГ, ЛАГ при СЗСТ, а также ЛАГ после хирургической коррекции ВПС – системно-легочных шунтов [1,2,11]. Больные были рандомизированы в соотношении 1:1:1:1 в следующие группы лечения силденафилом 20 мг, 40 мг и 80 мг или плацебо с приемом препаратов 3 раза в сутки. Больные включались в исследование при сохранении клинической симптоматики ЛАГ, несмотря на проводимую традиционную терапию (вазодилататоры, антикоагулянты, диуретики, сердечные гликозиды, оксигенотерапия). При этом дистанция в тесте 6-минутной ходьбы (Т6МХ) должна была составлять 100-450 м, среднее давление в легочной артерии (ДЛАСр.) в покое ≥ 25 мм рт. ст. и давление заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА) ≤ 15 мм рт. ст. В период включения больные не должны были получать простаноиды, бозентан и L-аргинин.

Первичной конечной точкой для оценки эффективности терапии силденафилом было изменение переносимости физических нагрузок по данным Т6МХ к 12-й неделе наблюдения по сравнению с исходными показателями. Вторичными конечными точками явились: динамика ДЛАСр., индекса одышки по Боргу, ФК (ВОЗ), а также время до развития клинического ухудшения (смерть, потребность в трансплантации легких, госпитализации по поводу ЛАГ для инициации терапии ЛАГ или назначения эпопростенола или бозентана) [11].

В исследовании преобладали больные ИЛГ (60%), большинство пациентов имели ФК II и III (ВОЗ). В результате 12-недельной терапии силденафилом (20 мг, 40 мг, 80 мг 3 раза в сутки) достоверно по сравнению с плацебо увеличивалась дистанция в Т6МХ ($p < 0,001$) (рис. 2). Следует отметить быстрое наступление эффекта: повышение толерантности к физическим нагрузкам отмечалось уже к 4-й неделе лечения.

Рисунок 2. Изменение дистанции в тесте 6-минутной ходьбы по данным исследования SUPER-1



К 12-й неделе плацебо-корректированный прирост дистанции в Т6МХ составил для силденафила 20 мг – 45 м ($p < 0,001$), для силденафила 40 мг – 46 м ($p < 0,001$), для силденафила 80 мг – 50 м ($p < 0,001$). Назначение более высоких доз силденафила

Таблица 1. Относительная селективность силденафила в отношении различных изоферментов ФДЭ

Изоферменты ФДЭ	Относительная селективность
ФДЭ-5	1
ФДЭ-6	1/10
ФДЭ-1	1/80
ФДЭ-2, 4, 7, 8, 9, 10, 11	$> 1/700$
ФДЭ-3	1/4000

Таблица 2. Изучение силденафила в рандомизированных клинических исследованиях у больных ЛАГ

Препарат	Исследование	Предшествующая терапия	п, больные	Длительность	Первичная конечная точка	Вторичные конечные точки
Силденафил	SUPER-1 [11]	Нет	277	12 недель	Дистанция в Т6МХ	Время до развития клинического ухудшения (НД)
	Sastry B.K [12]	Нет	22	12 недель	Тредмил-тест	–
	Singh T. [13]	Нет	20	6 недель	Дистанция в Т6МХ	–
	PACES [14]	Эпопросте-нол	264	16 недель	Дистанция в Т6МХ	Время до развития клинического ухудшения
	Iversen K. [15]	Бозентан	20	12 недель	Дистанция в Т6МХ	–

Примечание: НД – недостоверно

Таблица 3. Клинические исследования SUPER-1 и SUPER-2

Исследование	Дизайн	Результаты	Количество пациентов	Длительность
SUPER-1	Двойное слепое, плацебо контролируемое, рандомизированное, многоцентровое исследование	Первичная конечная точка: дистанция в Т6МХ Вторичные конечные точки: -Гемодинамические параметры -ФК -Индекс по Боргу -Время до развития клинического ухудшения	278	12 нед
SUPER-2	Открытое исследование, продолжение SUPER-1	-Безопасность при длительном лечении -Т6МХ -ФК (ВОЗ) -Выживаемость	259	3 года

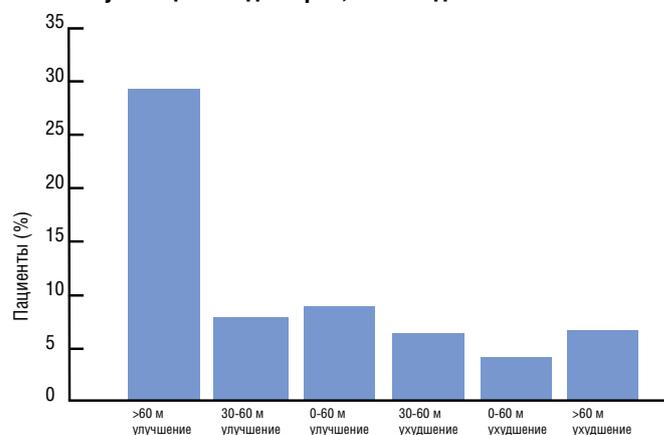
не сопровождалось достоверными различиями в дистанции в Т6МХ [1,11]. Лечение силденафилом (20 мг, 40 мг, 80 мг 3 раза в сутки) по сравнению с плацебо улучшало ключевые показатели гемодинамики к 12-й неделе наблюдения. ДЛАСр., легочное сосудистое сопротивление (ЛСС), сердечный индекс (СИ) на фоне 12-недельной терапии силденафилом достоверно улучшались при применении всех 3 дозировок силденафила по сравнению с плацебо. Вместе с тем, при применении более высоких доз силденафила выраженность положительной динамики увеличивалась. Силденафил во всех дозовых режимах не оказывал существенного влияния на индекс одышки по Боргу и время до развития клинического ухудшения.

Таким образом, результаты РКИ SUPER-1 доказали, что силденафил существенно улучшает переносимость физических нагрузок по данным Т6МХ и гемодинамические параметры у больных с ИЛГ и ЛАГ на фоне СЗСТ и после хирургической коррекции ВПС. Эффективность (первичная конечная точка) и безопасность терапии силденафилом к 12-й неделе не зависели от дозы. Во всех группах лечения были выражены незначительные побочные эффекты. Лабораторные тесты значительно не менялись. Не было случаев смерти больных с ЛАГ, связанных с приемом силденафила. Ограничением исследования явилось то, что в него включались исключительно больные с ИЛГ, ЛАГ-СЗСТ, ЛАГ после хирургической коррекции ВПС. Больные с ЛАГ другой этиологии (ВИЧ, портальной гипертензией, ЛАГ на фоне неоперированных ВПС) в исследование не включались.

Все пациенты, завершившие 12-недельный период наблюдения в исследовании SUPER-1 и соответствующие критериям длительного наблюдения, включались в открытое длительное

исследование (SUPER-2) с приемом силденафила в дозе 80 мг 3 раза в сутки (n=259) [16]. При появлении нежелательных явлений допускалось снижение дозы до 40 мг x 3 раза. При клиническом ухудшении ЛАГ больные могли дополнительно получать простаноиды или бозентан. Дистанция в Т6МХ у большинства больных на фоне терапии силденафилом оставалась стабильной или улучшалась в течение 1 года (рис. 3).

Рисунок 3. Стабильность дистанции Т6МХ в течение 3 лет у больных ЛАГ, получающих силденафил, в исследовании SUPER-2



Через 3 года лечения силденафилом у 60% больных клиническое состояние характеризовалось как стабильное, у 31% наблюдалось улучшение ФК. Выживаемость в течение 1 года по Каплану–Мейеру составила 94% через 1 год, 79% – через 3 года. В течение 3-летнего периода наблюдения не отмечалось

клинически значимых нежелательных явлений. Большинство побочных явлений были выражены незначительно или имели умеренную выраженность (головная боль, диспепсия, диарея, тошнота, нарушение зрения, боли в животе) и обусловлены, за исключением нарушений зрения, блокадой ФДЭ-5.

Результаты программы SUPER позволили рекомендовать для клинического назначения эффективную дозу препарата 20 мг 3 раза в сутки [1,2]. В клинической практике часто требуется повышение дозы до 40–80 мг 3 раза в сутки.

В Отделе гипертонии НИИ Кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ проводится пилотное исследование по оценке эффективности и безопасности терапии силденафилом у больных ЛАГ и неоперабельными формами ХТЭЛГ. Получены первые результаты в группе 20 пациентов (2 мужчин и 18 женщин) с ИЛГ в возрасте $40,9 \pm 11,5$ лет (19–47 лет). Длительность периода с момента появления первых симптомов до установления диагноза варьировала от 3 месяцев до 3 лет. Длительность заболевания с момента установления диагноза составила, в среднем, 5,2 года (таблица 4).

Таблица 4. Исходная характеристика пациентов ИЛГ

Возраст (годы)	40,9 ± 11,5
Пол (м/ж)	2(20%)/ 18 (80%)
Длительность периода с момента появления жалоб до установления диагноза (годы)	1,7 ± 1,2
Длительность заболевания с момента установления диагноза (годы)	5,2 ± 2,9
ФК II / III / IV (ВОЗ)	4(20%) / 13(65%) / 3(15%)

Примечание: ФК – функциональный класс

Критериями включения явились: возраст >18 лет; верифицированный диагноз ИЛГ; оценка гемодинамических параметров по данным катетеризации правых отделов сердца (КПОС) в течение последних 3 мес.; отрицательная ОФП (ОФП-); ФК (ВОЗ) II-IV; приём стандартной лекарственной терапии в течение последних 3-х месяцев; стабильное течение заболевания на фоне проводимой терапии; дистанция в тесте 6-МХ >50м и <450м; согласие подписать информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения явились: возраст <18 лет; ЛГ вследствие поражения сердца, легких, смешанная форма; несоблюдение методов контрацепции женщинами детородного возраста; беременность, лактация; хроническая обструктивная болезнь легких (FEV1 <70% от должного), рестриктивные заболевания легких (TLC <70% от должного); АГ или систолическое артериальное давление (САД) <90 мм рт. ст.; заболевания опорно-двигательного аппарата, препятствующие проведению Т6МХ; изменения лекарственной терапии в течение последних 3 мес.; приём в течение последних 3 месяцев антагонистов рецепторов эндотелина, простаноидов, ингаляционного NO, других ИФДЭ5; повышенная чувствительность к любому компоненту препарата; потеря зрения в одном глазу вследствие передней неартериитной ишемической невропатии зрительного нерва; наследственные дегенеративные заболевания сетчатой оболочки глаза (пигментный ретинит); тяжелое нарушение функции печени (класс С по классифика-

ции Чайлд-Пью); инсульт или инфаркт миокарда в анамнезе.

До включения в исследование больные получали стандартную терапию ЛАГ: антикоагулянты (83%), дилтиазем (56%), диуретики (45%), дигоксин (6%). Исходно у всех больных проводилось комплексное обследование, направленное на подтверждение диагноза и оценку вазореактивности, включавшее эхокардиографию (ЭхоКГ), Т6МХ, КПОС. Пациенты, соответствовавшие критериям включения и не имевшие критериев исключения, во время госпитализации начинали получать терапию силденафилом (Ревацио) в дозе 20 мг 3 раза в сутки. Спустя 4 недели (визит 2) всем пациентам проводились Т6МХ, ЭхоКГ, оценка безопасности терапии на основании клинических проявлений (нежелательные явления, стойкая гипотония) и лабораторных тестов (общий и биохимический анализы крови). После 4 недели больные продолжали приём препарата в стандартной дозе при отсутствии нежелательных явлений и признаков ухудшения течения ЛАГ. Общая продолжительность участия каждого пациента в исследовании составляла 16 недель. На 16 неделе лечения ($\pm 3-5$ дней) повторно проводились Т6МХ, ЭхоКГ и КПОС для оценки динамики состояния больных в результате проведенного курса лечения.

На момент включения в исследование только 20% больных ИЛГ имели ФК II (ВОЗ, подавляющее большинство (65%) составили пациенты с ФК III (ВОЗ). 15% больных отмечали клинические симптомы в покое (ФК IV). ФК исходно составил $3,4 \pm 0,65$, дистанция в Т6МХ – $344,9 \pm 116,1$ м, индекс одышки по Боргу – $3,1 \pm 1,3$. По данным трансторакальной ЭхоКГ отмечалась выраженная дилатация и гипертрофия правого желудочка, уменьшение конечно-диастолического размера левого желудочка вследствие его компрессии правым желудочком. Расчётная величина СДЛА составила $89,6 \pm 22,9$ мм рт. ст.

Таблица 5. Гемодинамические параметры у пациентов ИЛГ исходно и через 16 недель терапии силденафилом

Показатели	Исходно (n=20)	16неделя
СДЛА, мм рт. ст.	86,2±24,7	75,0±17,5*
ДЛАср., мм рт. ст.	56,3±19,2	46,8±16,0*
ДППср., мм рт. ст.	9,11±5,7	6,2±3,1*
СВ, л/мин/м2	3,4±0,8	3,8±1,0*
ЛСС, дин х сек х см-5	1218±709	790±426*

Примечание: * $p < 0,05$, СДЛА – систолическое давление в лёгочной артерии, ДЛАср. – среднее давление в лёгочной артерии, ДПП – давление в правом предсердии, СВ – сердечный выброс, ЛСС – лёгочное сосудистое сопротивление

Исходно отмечались выраженные изменения гемодинамических параметров с повышением ДЛА, ЛСС, снижения сердечного выброса (СВ) (таблица 5). ДЗЛА было в норме у всех больных, составив в среднем, $6,5 \pm 3,7$ мм рт. ст. При проведении ОФП с ингаляционным NO существенной динамики ДЛАср. и СВ не отмечалось. Проба у всех больных была расценена как отрицательная.

Все включенные в исследование больные ИЛГ завершили 16-недельный период наблюдения без клинического ухудшения. Через 4 недели терапии отмечалась тенденция к увеличению дистанции в Т6МХ (+23м) (таблица 6). Через 16 недель терапии улучшился ФК, дистанция в тесте 6-МХ достоверно увеличилась, в среднем, на 115 м ($p < 0,05$). При этом индекс по Боргу уменьшился с 3,4 до 2,3 недостоверно.

Таблица 6. Динамика толерантности к нагрузкам у больных ИЛГ в результате терапии силденафилом

Показатель	Исходно	4 нед.	16 нед.
ФК (ВОЗ)	3,6±0,5	3±0,4	2,4±0,3*
Индекс по Боргу, баллы	3,1±2,2	2,7±1,1	2,3±0,7
Дистанция в Т6МХ, м	344±116	406±85	459±78*

Примечание: * $p < 0,05$

Обращает на себя внимание то, что к 16 неделе лечения отмечалась достоверная динамика всех ключевых параметров гемодинамики (таблица 5). В течение 16 недель наблюдения у пациентов возникали побочные эффекты в виде сердцебиения у 3 пациентов (15%), приливов у 2 пациентов (10%), головной боли у 1 пациента (5%), гипотонии у 3 пациентов (15%). Они отмечались в течение первых 2-3-х дней терапии, были маловыраженными и не требовали коррекции дозы.

Таким образом, силденафил в дозе 60 мг/сутки в течении 16 недель приводил у больных ИЛГ к увеличению дистанции в Т6МХ, улучшению ФК и гемодинамических параметров. Терапия характеризовалась хорошей переносимостью и не сопровождалась клинически значимыми нежелательными явлениями.

Интерес представляют данные исследования PACES-1 (Pulmonary Arterial hypertension Combination study of Epoprostenol and Sildenafil), которые демонстрируют эффективность силденафила в составе комбинированной ЛАГ-специфической терапии. Присоединение силденафила к длительной внутривенной терапии эпопростенолом приводило к улучшению переносимости физических нагрузок, гемодинамических параметров и качества жизни, увеличению времени до развития клинического ухудшения у больных ЛАГ. К 16-й неделе лечения больные в группе силденафила имели больший прирост дистанции в Т6МХ по сравнению с плацебо (29,8 м и 1,0 м, соответственно, $p < 0,001$). Позитивный эффект комбинированной терапии на толерантность к физическим нагрузкам был особенно выраженным у больных ЛАГ при величине исходной дистанции в Т6МХ ≥ 325 м. Комбинированная терапия оказывала позитивный эффект на гемодинамические параметры в пользу силденафила по сравнению с плацебо. ДЛАСр., (-2,8 мм рт. ст.), ЛСС (-150,6 дин/сек/см⁻⁵), СВ (+0,9 л/мин) [14]. 242 пациента с ЛАГ, завершившие участие в исследовании PACES-1, продолжали лечение силденафилом и внутривенным эпопростенолом в течение 3-летнего открытого исследования PACES-2 [7]. Комбинированная ЛАГ-специфическая терапия приводила к улучшению или стабилизации величины дистанции в Т6МХ у 59%, 44%, и 33% пациентов к 1, 2 и 3-му году наблюдения, соответственно. ФК улучшился или не изменился у 74%, 59% и 46% пациентов к 1, 2 и 3-му году, соответственно. При совместном длительном назначении силденафил и эпопростенол хорошо переносились.

Внедрение в клиническую практику ИФДЭ5 силденафила стало важнейшим достижением в терапии ЛАГ. Препарат явился важным приобретением для российских пациентов, страдающих этим тяжелым недугом. Несмотря на мощную доказательную базу по применению силденафила у пациентов ЛАГ, в настоящее время в фокусе особого внимания находится проблема оценки долгосрочной эффективности терапии. Так, в 2014 г. начался набор пациентов в международное, многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое исследование

в параллельных группах фазы 4 по оценке влияния силденафила в разных дозовых режимах (5,20 и 80 мг три раза в сутки) на смертность взрослых больных с ЛАГ. В него планируется включить 429 больных с ИЛГ, ЛАГ вследствие СЗСТ и ВПС-системно-легочных шунтов, оперированных более 5 лет назад, при ФК II-IV (ВОЗ), с дистанцией в Т6МХ ≥ 50 м. Первичной конечной точкой будет оценка времени до наступления смерти по любой причине. Выживаемость больных ЛАГ будет оцениваться каждые 3 месяца вплоть до 96 месяца наблюдения. Вторичными конечными точками будут: время до развития клинического ухудшения с оценкой каждые 3 месяца вплоть до 96 месяца наблюдения (оценка в днях от первого приема силденафила до наступления события) и изменение переносимости физических нагрузок (по данным Т6МХ к 6 и 12 месяцу наблюдения). Исследование завершится к 2022 г., и тогда данные об эффективности терапии силденафилом при ЛАГ станут еще более весомыми.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А., Мартынюк Т.В., Волков А.В., Наконечников С.Н. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. Терапевтический архив. 2014;9: 4-23.
2. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J 2009; 30: 2493-2537.
3. Morrell N.W., Adnot S., Archer S.L. et al. Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2009; 54:S20-31.
4. Moncada S., Palmer R.M., Higgs E.A. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. Pharmacol Rev 1991; 43:109-143.
5. Prasad S., Wilkinson J., Gatzoulis M.A. Sildenafil in pulmonary hypertension. N Engl J Med 2000;343:1342.
6. Lee A.J., Chiao T.B., Tsang M.P. Sildenafil for pulmonary hypertension. Ann Pharmacother. 2005 May;39(5):869-84.
7. Pfizer Inc. FDA Approves Pfizer's Revatio as Treatment for Pulmonary Arterial Hypertension. http://www.pfizer.com/pfizer/are/news_releases. June 23, 2005.
8. Michelakis E.D., Tymchak W., Noga M. et al. Long-term treatment with oral sildenafil is safe and improves functional capacity and hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension. Circulation 2003; 108:2066-2069.
9. Prasad S., Wilkinson J., Gatzoulis M.A. Sildenafil in pulmonary hypertension. N Engl J Med 2000; 343:1342.
10. Chockalingam A., Gnanavelu G., Venkatesan S. et al. Efficacy and optimal dose of sildenafil in primary pulmonary hypertension. Int J Cardiol 2005; 99:91-95.

11. Galie N., Ghofrani H.A., Torbicki A. et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353:2148-2157.
12. Sastry B.K., Narasimhan C., Reddy N.K., Raju B.S. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1149–1153.
13. Singh T., Rohit M., Grover A., Malhotra S., Vijayvergiya R.A. randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study to evaluate the efficacy of oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension. *Am Heart J* 2006;151:851.e1–e5.
14. Simonneau G., Rubin L.J., Galie` N. et al. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008; 149:521–530.
15. Iversen K., Jensen A.S., Jensen T.V., et al. Combination therapy with bosentan and sildenafil in Eisenmenger syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. *Eur Heart J* 2010;31:1124–1131.
16. Rubin L.J., Fleming T., Galie` N. et al. Long-term treatment with sildenafil citrate in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2011; 140:1274–1283.
17. ClinicalTrials.gov. Effects of Oral Sildenafil on Mortality in Adults With PAH. NCT02060487. [http://clinicaltrials.gov / NCT02060487](http://clinicaltrials.gov/NCT02060487). January 29, 2014.